

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. März 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/17735 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A23L 1/302,**
A61K 31/205

SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09962

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. August 2001 (29.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
00118656.8 29. August 2000 (29.08.2000) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **LONZA AG [CH/CH]**; Münchensteinerstrasse 38,
CH-4052 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FUHRMANN, Martin**
[DE/CH]; Am Balkenweg 23, CH-4460 Gelterkinden
(CH). **PIANZOLA, Daniel [CH/CH]**; Weriweg 6,
CH-3902 Brig-Glis (CH).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **LONZA AG**; Münchensteiner-
strasse 38, CH-4052 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW,
ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/17735 A2

(54) Title: METHOD FOR PREPARING A MIXTURE THAT CAN BE GRANULATED AND CARNITINE-MAGNESIUM HY-
DROXYCITRATE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER GRANULIERBAREN MISCHUNG UND CARNITIN-MAG-
NESIUM-HYDROXYCITRAT

(57) Abstract: The invention relates to a method for preparing, from at least one hygroscopic substance, mixtures that can be granu-
lated and that have little hygroscopicity. The invention further relates to the corresponding mixtures, especially carnitine-magnesium
citrate and carnitine-magnesium hydroxycitrate.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung granulierbarer Mischungen geringer Hygroskopizität aus mindestens einer hy-
groscopischen Substanz sowie diesbezügliche Mischungen, insbesondere Carnitin-Magnesium-Citrat sowie Carnitin-Magnesium-
Hydroxycitrat.

Verfahren zur Herstellung einer granulierbaren Mischung und Carnitin-Magnesium-Hydroxycitrat

Die vorliegende Anmeldung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung einer granulierbaren Mischung, die für pharmazeutische Darreichungsformen oder zur Nahrungsergänzung geeignet ist, umfassend mindestens eine hygroskopische Substanz, vorzugsweise L-Carnitin. Weiterhin betrifft die Anmeldung solche neue granulierbare Mischungen umfassend Salze aus Carnitin, mindestens einem Alkali- oder Erdalkalimetallkation sowie einer organischen, physiologisch unbedenklichen Säure. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist Carnitin-Magnesium-Hydroxycitrat.

L-(-)-Carnitin kommt im eukaryontischen Organismus eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel, beim Fettsäureabbau, zu. Es handelt sich um eine vitaminähnliche Substanz, die seit längerem zur Vorbeugung und Behandlung von Mangelerkrankungen Lebensmitteln beigemischt wird oder als Nahrungsergänzung oder pharmazeutische Darreichungsform verabreicht wird. Insbesondere bei Kindern und älteren Menschen oder einseitiger Ernährung können derartige Mangelerkrankungen auftreten. Magnesium und Citrat sind ebenfalls physiologische Substanzen; insbesondere Mangelerkrankungen durch unzureichende Zufuhr von Magnesium sind nicht selten. Ihnen kann durch Aufnahme von Mg-Präparaten vorgebeugt werden. Citrat wird problemlos im Energiestoffwechsel verwertet. Das Muskelgewebe eines gesunden Erwachsenen enthält ungefähr 20 g Magnesium und 20 g L-Carnitin. Ein gesunder Erwachsener kann zur optimalen Energieversorgung täglich rund 2 g L-Carnitin zusätzlich aufnehmen. Da Carnitin und Magnesium für eng miteinander zusammenhängende metabolische Prozesse benötigt werden, bewirkt ein Kombinationspräparat einen nützlichen synergistischen Effekt.

Es ist wohl bekannt, dass L-Carnitin eine hohe Hygroskopizität aufweist. Dies bedingt eine mangelnde Lagerfähigkeit der festen Substanz sowie daraus hergestellter, einfacher Pulvermischungen bzw. verursacht Probleme wie mangelnde Rieselfähigkeit bei der Weiterverarbeitung von reinem, festem Carnitin oder pulvrigen Mischungen mit Carnitin in der Nahrungsmittel-, Futtermittel- oder Pharmaindustrie.

EP-402 755 beschreibt das stöchiometrische Komplexsalz L-Carnitin-Magnesium-Citrat, das im Vergleich zum freien Carnitin eine deutlich geringere Hygroskopizität aufweist und somit

lagerstabil ist. Bei 56% relativer Feuchtigkeit beträgt die Wasseraufnahme des Komplexsalzes nach 1 Woche Lagerung 21 Gew.%. Das Komplexsalz wird durch Vermischen der Komponenten in wässriger Lösung bei 60 °C hergestellt. Der Feststoff wird anschliessend durch Sprühtrocknung oder Kristallisation gewonnen.

Die Resthygroskopizität des so hergestellten Carnitin-Magnesium-Citrats erweist sich bei Lagerung und Weiterverarbeitung immer noch als ein gewisses Problem. Eine weitere Verringerung ist wünschenswert.

Es sind auch Salze bekannt, die neben Carnitin ausschliesslich Hydroxysäuren wie beispielsweise Weinsäure, ohne Beteiligung von Metallionen, umfassen, und die in ähnlicher Weise eine gegenüber dem reinen Carnitin verringerte Hygroskopizität aufweisen. Alle bekannten Herstellungsverfahren bedingen sämtlich die Verwendung grösserer Mengen von Wasser oder wässrigen Lösungsmitteln und, zur Kristallisation, auch organischer Lösungsmittel. Die Trocknungsverfahren, z. B. Sprühtrocknung, erfordern einen erheblichen Energieaufwand oder die Verwendung organischer Lösungsmittel. Letzteres ist mit zusätzlichen Kosten und dem Problem der Entsorgung der Lösungsmittelabfälle behaftet.

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, diese und andere Nachteile des Standes der Technik zu vermeiden.

Diese Aufgabe wird durch das Herstellungsverfahren gemäss Anspruch 1 sowie durch Mischungen und Salze gemäss Ansprüchen 9 und 12 gelöst.

In einem erfindungsgemässen Verfahren zur Herstellung einer granulierbaren Mischung zur Nahrungsergänzung oder pharmazeutischen Verwendung, wobei die Mischung mindestens eine hygroskopische Substanz, vorzugsweise L-Carnitin, umfasst, wird in einer ersten Stufe die feste hygroskopische Substanz mit mindestens einer organischen Säure und mindestens einem Metallhydroxid gemischt ohne Wasserzugabe oder unter Zugabe von höchstens 15 Gew.% Wasser, und in einer zweiten, anschliessenden Stufe der Wassergehalt der resultierenden Mischung durch Trocknung unter 5 Gew.% gesenkt, wobei die resultierende Masse vorzugsweise viskös bleibt und gegebenenfalls in einem weiteren Verfahrensschritt verfestigt wird.

Unter Wasserzugabe im Sinne der vorliegenden Erfindung ist dabei das der Mischung gesamthaft in flüssiger Form zugeführte Wasser zu verstehen, ausschliesslich des

Reaktionswassers der Neutralisationsreaktion zwischen Säure und Hydroxid. Es kann als separate Flüssigkeit zugefügt werden, es kann aber auch als Lösungs- oder Suspensionsmittel beispielsweise für die Säure oder das Hydroxid dienen; eine derartige Lösung oder Suspension kann dann dem Mischvorgang zugeführt werden. In diesem Sinne handelt es sich bei der organischen Säure und dem Metallhydroxid um an sich feste Ausgangsubstanzen, die der Mischung abgesehen vom eventuell vorhandenen Kristallwasser kein zusätzliches Wasser hinzufügen.

Unter festen Ausgangssubstanzen im Sinne der vorliegenden Erfindung sind vorzugsweise als grobzerteiltes Granulat oder feines Pulver vorliegende, rieselfähige Stoffe zu verstehen. Unter einer hygroskopischen Substanz im Sinne der vorliegenden Erfindung ist eine Substanz zu verstehen, die bei Lagerung unter Standardbedingungen durch Wasseraufnahme zum Verkleben oder Zerfließen neigt. Insbesondere Substanzen, die nach Lagerung bei 56% relativer Feuchtigkeit nach 1 Woche unter Standardbedingungen über 20% Gewichtszunahme aufweisen, werden als hygroskopische Substanzen im Sinne der vorliegenden Anmeldung betrachtet. Derartige hygroskopische Substanzen sind z.B. Carnitin und Creatin, die stark Feuchtigkeit binden. Es kann sich aber auch um das Salz oder Derivat einer solchen hygroskopischen Verbindung handeln, beispielsweise um Carnitin-Chlorid oder ein Alkanoyl-Carnitin, insbesondere um Acetyl-Carnitin. Im Sinne der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei Carnitin oder Alkanoyl-Carnitin bevorzugt um die physiologische L-(-)-Form. Es ist aber auch möglich, racemisches DL-Carnitin zu verwenden. Unter einer organischen Säure oder einem Säurerest im Sinne der vorliegenden Anmeldung sind insbesondere physiologisch unbedenkliche, ein- oder mehrwertige organische Säuren zu verstehen, insbesondere biogene Hydroxy- oder Fruchtsäuren und deren Derivate wie beispielsweise Ascorbinsäure (Vitamin C), Weinsäure, Äpfelsäure, Brenztraubensäure, Hydroxy-Brenztraubensäure, Fumarsäure, Glutarsäure, Zitronensäure, (-)-Hydroxy-Zitronensäure oder Isozitronensäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Bernsteinsäure, wie sie z.B. in Brausetabletten und für den Gebrauch in Lebens- oder Arzneimitteln üblich und zugelassen sind. Unter einem Metallhydroxid im Sinne der vorliegenden Erfindung sind vorzugsweise solche Hydroxide zu verstehen, die in fester Form vorliegen, beispielsweise Alkali- oder, in einer besonders bevorzugten Ausführung, Erdalkali-hydroxide. Zweckmässigerweise handelt es sich um physiologisch unbedenkliche Erdalkalielemente wie Calcium oder Magnesium, die im Säugerorganismus in beträchtlicher Menge vorkommen.

Eine nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellte, granulierbare Masse zeichnet sich überraschend durch eine besonders geringe Hygroskopizität im Vergleich zur Ausgangssubstanz, beispielsweise dem reinen Carnitin, aus. Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens ist die Vermeidung der Zufuhr grosser Mengen Wasser, so dass zuletzt die Restfeuchtigkeit dem Endprodukt wieder aufwendig entzogen werden muss, sowie die einfache, keine zusätzlichen Aufarbeitungsschritte erfordernde Herstellungsweise.

Die Verwendung eines Metallhydroxids zusammen beispielsweise mit Zitronensäure oder einer anderen organischen Säure führt in einer Neutralisationsreaktion vorteilhaft und unmittelbar zu einer optimalen Verteilung des Reaktionswassers der Neutralisation zwischen den Feststoffpartikeln, und erlaubt so die Minimierung der Zugabe von Wasser sowie geeignete Fliesseigenschaften der pulvrigen bzw. pastösen Masse. In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt der Mischungsanteil des zugefügten Wasser höchstens 3%, in einer besonders bevorzugten Ausführung höchstens 1 Gew.%, und in der am meisten bevorzugten Ausführungsform wird keine zusätzliches Wasser beigemischt. Lediglich *in situ* wird in geringer Menge Wasser, abhängig von den Mischungsverhältnissen, durch die Neutralisationsreaktion erzeugt. Erfindungsgemäss bewirkt dies eine schnellere Trocknung und geringere Hygroskopizität des festen Produktes.

Es ist auch möglich, der Mischung weitere Substanzen wie Stabilisatoren, andere Wirkstoffe, pharmazeutische Trägerstoffe oder Füllstoffe, Wachse, Trockenmittel, Farbstoffe u.ä. beizumischen. Insbesondere ist das erfindungsgemässe Verfahren auch geeignet, Mischungen von in Bezug auf ihr Löslichkeitsverhalten wenig kompatiblen Feststoffen, z.B. hydrophoben und hydrophilen Substanzen wie beispielsweise Carnitin einerseits und fettlöslichen Vitaminen oder vitamin-artigen Substanzen wie Vitamin E oder Coenzym Q andererseits herzustellen.

Zum Vermischen der festen Ausgangssubstanzen können dem Fachmann an sich bekannte Mischvorrichtungen wie beispielsweise Knetmaschinen, wie sie für feste oder pastöse Substanzen üblicherweise verwandt werden, benutzt werden. Es ist auch möglich, beispielsweise geeignete Extruder wie z.B. einen Doppelschraubenextruder zu benutzen. Bevorzugt werden als Mischvorrichtung Knetmaschinen verwandt. Die Trocknung kann dann direkt im Gerät vorgenommen und bis zu einem gewünschten Vortrocknungsgrad, oder aber auch bis zur vollständigen Trocknung, vorgenommen werden.

Zweckmässigerweise weisen derartige Vorrichtungen geeignete Kontrollvorrichtungen zur Kontrolle der Produkttemperatur auf, da die anfängliche Neutralisationsreaktion zwischen Säure und Metallhydroxid zu starker Wärmeentwicklung führen kann. Die Produkttemperatur während des Mischvorganges der ersten Stufe sollte im wesentlichen, von einer kurzen Anfangsphase abgesehen, 50 °C-120 °C betragen. In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens sollte die Produkttemperatur in der ersten Stufe im wesentlichen 70 °C -120 °C betragen. Vorzugsweise wird zuerst die Säure- mit der Hydroxidkomponente vermischt, und nach der Neutralisationsreaktion die hygroskopische Substanz bzw. das Carnitin beigemischt. Die Produkttemperatur sollte bei Zugabe der hygroskopischen Substanz bzw. des Carnitins mindestens 50 °C, vorzugsweise mindestens 70 °C, im Rahmen der ersten Stufe des Verfahrens betragen. Die Reaktionsdauer beträgt vorzugsweise höchstens eine Stunde. Zweckmässigerweise werden die organische Säure und das Metallhydroxid in stöchiometrischen Mengen gemischt. Die Kombination von Wärme, feindispersen Feststoffen und einem geringen Anteil an Wasser als Lösungsmittel führt zu einer fließfähigen, mischbaren Masse.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden L-Carnitin, Magnesiumhydroxid sowie Zitronensäure in stöchiometrischen Mengen, d.h. in einem Molverhältnis von ungefähr 1:1:1, gemischt. Vorzugsweise handelt es sich um ausreichend reine, d.h. für die Lebensmittelproduktion oder die Herstellung von Pharmazeutika zugelassene Qualitäten dieser Substanzen, wie sie beispielsweise in der Europäischen Pharmacopöe beschrieben sind. Zweckmässigerweise werden wasserfreie Qualitäten verwandt. Zur Vermeidung einer unerwünschten Salzfracht wird das reine L-Carnitin der Mischung bevorzugt als neutrales, inneres Salz zugegeben.

Im Vergleich zum bisherigen Herstellungsverfahren ist die Hygroskopizität des so hergestellten Komplexsalzes L-Carnitin-Magnesium-Citrat weiter verringert. Beispielsweise beträgt die in dem Fachmann geläufiger Weise gravimetrisch bestimmte Feuchtaufnahme von festem, zuvor im Vakuum an einer Ölpumpe oder über Phosphorpentoxid zur Gewichtskonstanz getrocknetem und nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestelltem Carnitin-Mg-Citrat nicht mehr als 7 Gew.% nach 48 h bei 56% relativer Feuchtigkeit (rH). Dieser Wert wird auch nach 330 h Lagerung nicht überschritten. Bezogen auf die in der Mischung enthaltene Menge an Carnitin oder Carnitinderivat, im Rahmen der Erfindung als Carnitingehalt, bezogen auf die freie Base, bezeichnet, entspricht

das einer Feuchtaufnahme von nicht mehr als 40 Gew.%. Vorzugsweise liegt in der erfindungsgemässen Mischung Carnitin-Mg-Citrat, bezogen auf den Mischungsanteil des Carnitins zu mindestens 80% als Komplexsalz vor.

Es ist auch möglich, in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ein Komplexsalz aus Carnitin, Magnesiumhydroxid und Hydroxy-Zitronensäure (HCA) herzustellen. Hydroxy-Zitronensäure ist weiter unten in der vorliegenden Beschreibung ausführlich beschrieben. Der HCA kommt eine spezielle Funktion als den Fettabbau förderndes Agens zu. Eine solche Kombination ist besonders vorteilhaft, weil die vorteilhaften stofflichen Eigenschaften des Komplexsalzes mit dem synergistischen Zusammenwirken seiner Komponenten einher geht.

Das erfindungsgemässe Verfahren erlaubt es auch, Mischungen von mit den bekannten Methoden nur schlecht kristallisierenden Salzen wie beispielsweise L-Carnitin und Ascorbinsäure herzustellen.

Vorzugsweise geschieht die Absenkung des Wassergehaltes der pastösen Mischung durch Vakuumtrocknung bei mindestens 85 °C, in einer am meisten bevorzugten Ausführungsform bei mindestens 90 °C, und höchstens 120 °C, und erfolgt bei einem Druck von bis zu 25 mbar, vorzugsweise nicht mehr als 50 mbar. Die Trocknung kann, in Abhängigkeit von der Produktmenge, ungefähr bis zu 3 h dauern. Überraschenderweise ist die so erzeugte Masse, trotz ihrer zunehmenden Verfestigung bei abnehmendem Wassergehalt, immer noch in sehr beschränktem Masse fliessfähig bzw. pastös. Als pastös im Sinne der vorliegenden Erfindung gilt ebenso eine nur noch unter erhöhtem Druck (>1 bar) und bei mindestens 85 °C fliessfähige Masse, im Sinne eines als Extrusionsviskosität bezeichneten Fliessverhaltens. Die pastöse Masse kann durch geeignete Vorrichtungen mit einem ausreichendem Drehmoment im heissen Zustand bewegt werden. Eine endgültige Verfestigung tritt erst durch Abkühlung ein. Es ist möglich, die Abkühlung durch an sich bekannte Verfahren, beispielsweise Extrusion als dünner Strang und/oder Erstarrung auf einem Kühlband, zu beschleunigen. Es ist auch möglich, einen zusätzlichen Nachtrocknungsschritt während oder nach dem Abkühlungsvorgang hinzuzufügen, beispielsweise eine weitere Vakuumtrocknung. Bei Verwendung beispielsweise von Knetmaschinen mit geringem Drehmoment bzw. einer für den Austrag ungünstigen konstruktiven Ausführung kann es zweckmässig sein, die noch heisse Masse bereits vor dem ersten Vakuumtrocknungsschritt im noch zähflüssigen Zustand aus der Mischvorrichtung auszutragen und dann erst die weiteren Bearbeitungsschritte gemäss dem erfindungsgemässen Verfahren vorzunehmen.

Das einmal erstarrte Produkt kann zur Weiterverarbeitung grob zerkleinert und einer End- bzw. Feingranulation zugeführt werden. Es kann in einer bevorzugten Ausführung des vorliegenden Verfahrens zu einer Partikelgrösse von höchstens 1 mm mit dem Fachmann an sich bekannten Vorrichtungen zerkleinert werden. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die Zerkleinerung mit Siebgranulatoren (Fa. FREWITT) vorgenommen, vorzugsweise bei Verwendung eines Extruders mit geeigneten Düsenplatten unmittelbar mit dem vom Extruder erzeugten Grobgranulat ohne zusätzlichen zwischengeschalteten Zerkleinerungsschritt.

Es ist auch möglich, im erfindungsgemässen Verfahren weitere Wirksubstanzen der erfindungsgemässen Mischung während des Mischvorganges hinzuzufügen, beispielsweise Coenzyme wie Niacin oder Niacinamid oder andere leistungssteigernde oder den Fettabbau fördernde Substanzen, die synergistisch mit L-Carnitin zusammenwirken können, wie β -Hydroxy- β -methyl-butyrate, (-)-Hydroxycitrat, Liponsäure oder lipotrophe Substanzen wie Lecithin oder Cholin. Ca^{2+} wie Mg^{2+} werden für die Muskelaktivität benötigt, so dass sich hier ein geeigneter synergistischer Effekt mit der die Muskeltätigkeit bzw. den Energiestoffwechsel fördernden Wirkung von Carnitin oder auch Creatin ergibt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist eine granulierbare Mischung, vorzugsweise zur Nahrungsergänzung oder zur pharmazeutischen Dosierung, umfassend Salze aus Carnitin, vorzugsweise L-Carnitin, mindestens einem Alkali- oder Erdalkalimetall sowie einer physiologisch unbedenklichen organischen Säure, dadurch gekennzeichnet, dass die Wasseraufnahme der zuvor getrockneten Mischung bei 56% relativer Feuchtigkeit bei Atmosphärendruck und 25°C nach 24 h, vorzugsweise auch noch nach 14 Tagen, höchstens 15 Gew.%, vorzugsweise höchstens 10 Gew.%, und in einer am meisten bevorzugten Ausführungsform höchstens 7 Gew.% beträgt. Bezogen auf den Carnitingehalt der Mischung beträgt die Wasseraufnahme der zuvor getrockneten Mischung höchstens 40 Gew.%. Unter Trocknung wird in diesem Zusammenhang die Trocknung über Phosphorpentoxid zur Gewichtskonstanz bei 25°C verstanden. Unter Salzen werden in diesem Zusammenhang alle möglichen Salzverbindungen zwischen jeweils mindestens zweien der in der erfindungsgemässen Mischung vorhandenen Substanzen verstanden. Eine solche Mischung ist nach dem erfindungsgemässen Verfahren herstellbar und weist sich durch eine besonders niedrige Hygroskopizität aus. Insbesondere bei Carnitin-Magnesium-Citrat oder –

Hydroxycitrat ist diese gegenüber der mit dem bisherigen Herstellungsverfahren erzeugten Qualität weiter verringert.

Entsprechend ist in einer bevorzugten Ausführungsform die organische Säure bzw. der in der Mischung vorliegende Säurerest vorzugsweise ein Citrat, ein (-)-Hydroxycitrat oder ein Ascorbat und, vorzugsweise, das Erdalkalimetall Calcium, Magnesium oder eine Mischung beider. Darüberhinaus liegen der Säurerest sowie das Erdalkalimetallkation in einer bevorzugten Ausführungsform in stöchiometrisch äquivalenten Mengen vor. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die Mischung zusätzlich mindestens eine weitere Substanz aus der Gruppe bestehend aus Ribose, Niacin, Niacinamid, β -Hydroxy- β -methylbutyrat, Liponsäure, Coenzym Q 10 und Chrom(III) Salze, beispielsweise Chrom-Picolinate oder Chrom-Nicotinate, umfasst.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Mischung zur Nahrungsergänzung umfassend L-Carnitin oder ein Alkanoyl-Carnitin, Coenzym Q und β -Hydroxy- β -methylbutyrat sowie, optional, (-)-Hydroxycitrat. Es kann sich auch um eine Kombination verschiedener Carnitin-Salze einschliesslich der inneren Salze bzw. der Carnitin-Derivate sowie deren Salze handeln. Eine derartige Mischung ist neu und kann gleichfalls in einem erfindungsgemässen Feststoffmischverfahren, beispielsweise mit einem Extruder, als granulierbare Mischung hergestellt werden. Eine derartige Mischung kann aber auch in einem anderen bekanntem Verfahren hergestellt werden.

Die in dieser Mischung enthaltenen organischen Säuren können in der protonierten Form oder als Salz mit einem Gegenion in der Mischung vorliegen. Insbesondere das Carnitin oder Carnitin-Derivat kann als Komplexsalz oder als inneres Salz oder als Salz mit einem Gegenion in der Mischung vorliegen. Der Vorteil einer solchen Mischung liegt im synergistischen Zusammenwirken der vorteilhaften Eigenschaften bzw. physiologischen Funktionen der Komponenten.

Die erfindungsgemässe Mischung umfasst sowohl Stoffe, die die Fettverbrennung bzw. die Mobilisierung des Körperfetts fördern, wie auch die Neusynthese von Fett bzw. Fettsäuren hemmende Substanzen. Eine derartige Mischung kann vor allem als den Abbau von Körperfett unterstützende Nahrungsergänzung oder, im Rahmen einer Diät, als Bestandteil von Nahrungsersatzzubereitungen oder Schlankheitsmitteln dienen.

Carnitin, d.h. in seiner physiologisch wirksamen Form das L-(-)-Enantiomere, fördert den Transport von Fett bzw. von dem metabolischen Grundbaustein Acetyl-CoA, durch Zellmembranen hindurch zum Ort der Verwertung im Energiestoffwechsel, der Mitochondrienmatrix. Carnitin erhöht also den Stofffluss im Rahmen der beta-Oxidation der Fettsäuren. Ubichinon bzw. Coenzym Q, vorzugsweise Coenzym Q10, ist ein weiterer membrangängiges Molekül, das im Rahmen der Redoxvorgänge der oxidativen Phosphorylierung ein wichtiges Zwischenglied als Elektronenüberträger in der Mitochondrienmembran und damit in der Verwertung der durch die Fettsäureverbrennung erzeugten metabolischen Energie ist. Die Kombination von Carnitin und Ubichinon stellt somit ein vorteilhaftes, kumulatives Zusammenwirken zweier Wirkprinzipien dar. Gleichzeitig wird die Neusynthese von Fettsäuren sowie die Verwertung alternativer Energiequellen im Rahmen des Citratcyclus, behindert. (-)-Hydroxycitrat hemmt die ATP-Citrat-Lyase. β -Hydroxy- β -methyl-butyrate vermindert durch Substratinhibition die Verfügbarkeit von Acetyl-CoA, dem zentralen Cofaktor bei der Fettsäure und Cholesterin-Biosynthese. Darüberhinaus hat Coenzym Q in der trocken gelagerten Mischung die Funktion eines die Lagerstabilität fördernden Antioxidans. Im Sinne der vorliegenden Erfindung wird unter 'Q10' die in der Biochemie übliche Unterscheidung der biogenen Ubichinone durch die Länge der Isoprenyl-Seitenketten verstanden, wobei die Spezies mit 10 Kohlenstoffatomen in der Seitenkette die bei den meisten Säugern einschliesslich des Menschen am häufigsten vertretene Spezies ist. Es ist aber auch möglich, die erfindungsgemässe Mischung mit anderen, im Menschen physiologisch wirksamen Ubichinonen herzustellen, wie sie beispielsweise aus Mikroorganismen gewonnen werden können. Beispielsweise überwiegt in Hefe (*S. cerevisiae*) die CoenzymQ-Spezies Q6 (6 Kohlenstoffatome).

Es ist möglich, die erfindungsgemässe Mischung mit weiteren, den synergistischen Effekt vorteilhaft unterstützenden Inhaltsstoffen anzureichern. Eine solche Mischung kann mindestens eine oder, in beliebiger Kombination, mehrere Substanzen aus der Gruppe bestehend aus Vitamin C, Liponsäure, Vitamin E, Ribose, Niacin, Niacinamid, Creatin und Cr(III)Salzen, vorzugsweise Cr-picolinat oder Cr-nicotinat, umfassen. Die Stoffe sind aus der Sport- und Gesundheitsernährung bekannt und spielen entweder eine Rolle im Energiestoffwechsel bzw. der Fettverwertung, der Mobilisierung der Körperreserven oder haben als zelluläre Antioxidantien Schutzfunktion gegenüber einem gesteigertem Energiestoffwechsel. Insbesondere (-)-Hydroxy-Zitronensäure, die als dominierende

Fruchtsäure aus Früchten der Gattung *Garcinia* gewonnen werden kann, ist eine weitere Komponente der Mischung in der am meisten bevorzugten Ausführungsform.

Bevorzugte praktische Ausführungsformen der erfindungsgemässen Mischung, wie auch anderer Salze oder Mischungen der vorliegenden Erfindung, sind an sich bekannte Darreichungsformen wie Kapseln, Dragees, Tabletten, Injektionslösungen, Brausetabletten, die beispielsweise 10-1000 mg Carnitin (oder ein Derivat), 10-1000 mg Coenzym Q und 10-1000 mg β -Hydroxy- β -methyl-butyrate enthalten. Beispielsweise kann eine herkömmliche Hartgelatine-Steckkapsel 300 mg von jeder der drei erfindungsgemässen Substanzen enthalten, vermischt mit Farbstoffen und mikrokristalliner Cellulose als Trägerstoff. Es ist aber auch möglich, diese Substanzen in vergleichbaren Mengen einer geeigneten Portion eines Lebensmittels, beispielsweise Cornflakes, Energy-Bars, Marmelade etc. hinzuzufügen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist Carnitin-Magnesium-Hydroxycitrat. Es handelt sich um ein Salz geringer Hygroskopizität und ist mit dem vorliegenden Verfahren herstellbar, durch Vermischen von Magnesiumhydroxid, Hydroxy-Zitronensäure und Carnitin oder Alkanoyl-Carnitin im Molverhältnis 1:1:1. Es handelt sich um ein Neutralsalz in stöchiometrischer Zusammensetzung, in Hinsicht auf die Ladungsverteilung und die ionisierbaren funktionellen Gruppen. Unter Hydroxycitrat im Sinne der vorliegenden Anmeldung ist vorzugsweise das (-)-Enantiomere zu verstehen, wie beschrieben (Lewis, Y. et al, Water extract of (-)Hydroxy-Citric acid from fruit of *Garcinia Cambogia*, *Phytochemistry* (1965), 4, p. 619-625; Lewis, Y. et al., Acetone extract of (-)Hydroxy-Citric acid from the fruit of *Garcinia Cambogia*. Das Salz kann vorzugsweise im Sinne des oben gesagten als Schlankheitsmittel, zur Förderung des Abbaus des Körperfettes, benutzt werden. Die Anwendung von Hydroxycitrat als solchem als Schlankheitsmittel und geeignete Dosierungen sind beispielsweise beschrieben in US 5783603. Überraschenderweise unterstützt das neue, erfindungsgemässe Mischsalz mindestens bei oraler Verabreichung in überraschender, mehr als nur additiver Weise das Zustandekommen des erwünschten Fettabbaus bzw. Gewichtsverlusts. Es handelt sich um einen synergistischen Effekt der als Komplexsalz vorliegenden Mischung. Ohne auf die Theorie festgelegt werden zu wollen, ist es möglich, dass dieser Effekt durch eine bessere Bioverfügbarkeit des Komplexsalzes bewirkt wird. HCA neigt zu spontaner Lactonisierung in wässriger Lösung bzw. im Gastrointestinaltrakt. Die Komplexbildung mit Mg vor Herstellung einer Lösung könnte bzgl. der unerwünschten Umlagerung zum Lacton stabilisierend wirken und so eine viel höhere Wirksamkeit im

Zusammenwirken mit Carnitine bewirken. Zumindestens zeigt das erfindungsgemässe Salz bezüglich der Umlagerung von HCA zum Lacton eine verbesserte Lagerstabilität gegenüber bekannten Salzen von HCA unter im pharmazeutischen Bereich üblichen Standardtestbedingungen. Es ist auch möglich, dass es sich um einen bisher unerkannten stimulierenden Effekt insbesondere des Magnesiums, im Sinne des oben zum Wirkungsmechanismus von Carnitin und Hydroxycitrat Gesagtem, handelt. Allosterisch regulierte Enzyme werden oft von verschiedenen Faktoren, wie z.B. auch Mg-Kationen, reguliert. Magnesium ist zudem für verschiedene Enzyme ein wichtiger Cofaktor bzw. Bestandteil des Holo-Enzyms. Es ist möglich, dass die für Carnitin und Hydroxycitrat wichtigen bzw. dadurch beeinflussten Enzymsysteme einer gleichzeitigen, synergistischen Kontrolle durch Magnesiumionen unterliegen.

Hydroxy-Zitronensäure (HCA) aktiviert indirekt die Carnitin-Palmitoyl-Transferase I (CPT) durch Suppression der Synthese von Malonyl CoA. Malonyl CoA ist ein wichtiger allosterischer Inhibitor für dieses Enzym. CPT ist wichtig für die Transportfunktion von Carnitin für Fettsäuren, über die Mitochondrienmembran hinweg, und kann bei ungenügender Aktivität limitierend für den Carnitin-vermittelten Transport und damit für die Fettsäure-Oxidation in den Mitochondrien sein. Weiterhin ist Malonyl CoA direkter Vorläufer für die Biosynthese von Fettsäuren und Cholesterin.

Der Wirkungsort der HCA ist das Enzyme Citrat-Lyase, das durch HCA kompetitiv inhibiert wird. Die Affinität des Enzyms für HCA ist mehr als 100-fach höher als für das natürliche metabolische Substrat, Zitronensäure. Das Lactonderivat, zu dem HCA spontan cyclisiert, hat demgegenüber eine deutliche geringere Affinität.

Bevorzugte praktische Ausführungsformen der erfindungsgemässen Mischung sind an sich bekannte Dosierungsformen wie Kapseln, Dragees, Tabletten, Injektionslösungen, Brausetabletten, die beispielsweise 10-2000 mg Carnitin-Magnesium-Hydroxycitrat enthalten. Beispielsweise kann eine herkömmliche Hartgelatine-Steckkapsel 1000 mg Carnitin-Magnesium-Hydroxycitrat enthalten, vermischt mit Farbstoffen und mikrokristalliner Cellulose als Trägerstoff. Es ist aber auch möglich, die erfindungsgemässe Substanz in vergleichbaren Mengen einer geeigneten Portion eines Lebensmittels, beispielsweise Cornflakes, Energy-Bars, Marmelade etc. hinzuzufügen. Es ist auch möglich, Carnitin-Magnesium-Hydroxycitrat in Mischung mit β -Hydroxy- β -methyl-butyrat oder anderen der vorher genannten Substanzen zu verwenden.

Beispiele**Beispiel 1**Herstellung von L-Carnitin-Magnesium-Citrat

128 g wasserfreier Zitronensäure und 39 g $\text{Mg}(\text{OH})_2$ pharm. werden in einem Knetgerät für kleine Chargen (HKD-T 0.6 IKA) mit 36 g entionisiertem Wasser (Wasseranteil bezogen auf Gesamtmischung: 11.6 %) unter Aufheizen bis 73 °C während 40 min vermischt. 107.5 g L-Carnitin werden dann hinzugegeben und es wird weitere 35 min. bei 40-50 U/min geknetet, bis sich eine gummiartige, weisse Konsistenz ergibt. Nach Trocknen im Vakuum bei 90°C während 4 h ist die Masse trocken und hart. Das Produkt wird mit IR und Polarimetrie geprüft und ist sehr rein. Das Produkt ist in Wasser ohne Rückstand löslich. Der Wassergehalt der getrockneten Substanz ist 10.1 Gew.%.

Beispiel 2Herstellung von L-Carnitin-Magnesium-Citrat

134 g wasserfreier Zitronensäure und 38.5 g $\text{Mg}(\text{OH})_2$ pharm. werden zunächst in einer Fliehkraftmühle während 7 min. vermischt und dann zusammen mit 36 g entionisiertem Wasser (Wasseranteil bezogen auf Gesamtmischung: 11.4 %) in einem Knetgerät für kleine Chargen (HKD-T 0.6 IKA) unter Aufheizen bis 79°C während 30 min. vermischt. 107.5 g L-Carnitin werden dann hinzugegeben und es wird weitere 45 min. bei 40-50 U/min bis zur Homogenität geknetet. Nach Trocknen im Vakuum bei 90°C während 4 h ist die Masse trocken und hart. Das Produkt wird mit IR und Polarimetrie auf Reinheit geprüft und gibt in Wasser eine klare Lösung. Der Wassergehalt der getrockneten Substanz ist 8.8 Gew.%.

Beispiel 3

Hygroskopizitätstest

Die mit einem FREEWIT Siebgranulator auf <0.8 mm Korngrösse granulierten Produktmischungen aus Beispiel 1 und 2 werden bei 56% relativer Feuchtigkeit während der angegebenen Zeiten und 25°C unter konstanten Testbedingungen gelagert. Vorgängig wurde die Probe über Phosphorpentoxid zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Feuchtigkeitsaufnahme aus der Luft wird gravimetrisch bestimmt. Die Gewichtszunahme ist in Prozent bezogen auf das Gesamtgewicht der Probe angegeben. Herkömmliches L-Carnitin-Magnesium-Citrat aus dem Produktionsverfahren nach EP 402 755, das zu gleicher Korngrösse pressgranuliert worden ist, dient als Referenzprobe und ist bezüglich der Partikeleigenschaften (Fliessverhalten, Staubarmut) vergleichbar.

Lagerzeit/h	+Gew.% Referenz	+Gew.% Beispiel 1	+Gew.% Beispiel 2
4	5.1	2.0	2.7
8	9.1	2.2	3.0
24	18.1	4.6	5.4
36	17.6	4.4	5.5
48	20.4	5.2	6.4
336	15.6	5.1	6.5

Beispiel 4

Herstellung von L-Carnitin-Magnesium-(-)-Hydroxycitrat

Die Herstellung erfolgt in dem in Beispiel 2 beschriebenem Verfahren, wobei 83 g Carnitin (freie Base), 137 g (-)Hydroxyzitronensäure HCA-650 77.7% , 30 g Mg-Hydroxid und 55 g Wasser vermischt werden.

Die Gewichtszunahme der erfindungsgemässen, vorgängig getrockneten Mischung nach 24 h betrug unter Standardbedingungen 0.82 Gew.%. Bei 56% relativer Feuchtigkeit betrug die gravimetrisch bestimmte Wasseraufnahme der Mischung ≤ 10 Gew.% nach 30 h, entsprechend ca. 30 Gew.% bezogen auf den Carnitingehalt der Mischung.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer granulierbaren Mischung zur Nahrungsergänzung, wobei die Mischung mindestens eine hygroskopische Substanz umfasst, dadurch gekennzeichnet, dass
 - a) in einer ersten Stufe die feste hygroskopische Substanz mit mindestens einer organischen Säure und mindestens einem Metallhydroxid gemischt wird, ohne Wasserzugabe oder unter Zugabe von höchstens 15 Gew.% Wasser bezogen auf das Gewicht der Gesamtmischung, und dass
 - b) in einer zweiten Stufe der Wassergehalt einer resultierenden Mischung durch Trocknung unter 5 Gew.% gesenkt wird, wobei vorzugsweise die resultierende Masse pastös bleibt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die hygroskopische Substanz Carnitin, vorzugsweise L-Carnitin, oder ein Carnitinderivat oder deren Salz ist, dass die organische Säure Zitronensäure, (-)-Hydroxyzitronensäure, Vitamin C oder eine andere physiologisch unbedenkliche organische Säure ist und dass das Metallhydroxid Magnesiumhydroxid oder Calciumhydroxid ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Trocknung eine Vakuumtrocknung ist, und dass die Vakuumtrocknung bei 85-120°C und einem Druck von höchstens 25 mbar, vorzugsweise einem Druck von höchstens 50 mbar, erfolgt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die in der ersten Stufe erfolgende Vermischung bei einer Temperatur von 50°C-120°C, vorzugsweise bei einer Temperatur von 70°C-120°C, erfolgt.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Mischungsanteil des hinzugegebenen Wassers höchstens 3 Gew.%, vorzugsweise höchstens 1 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Mischung, beträgt und dass die Trocknung eine Vakuumtrocknung ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die resultierende Masse verfestigt ist oder wird und zu Partikel mit einer Grösse von höchstens 1 mm granuliert wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die organische Säure und das Metallhydroxid in stöchiometrischen Mengen gemischt werden.
8. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass Carnitin, Zitronensäure und Magnesiumhydroxid in der ersten Stufe in stöchiometrischen Mengen gemischt werden und ein metallhaltiges Komplexsalz, nämlich Carnitin-Magnesium-Citrat, bilden.
9. Granulierbare Mischung, umfassend Salze aus Carnitin, vorzugsweise L-Carnitin, mindestens einem Alkali- oder Erdalkalimetallkation sowie einer organischen, physiologisch unbedenklichen Säure, dadurch gekennzeichnet, dass die Wasseraufnahme der zuvor getrockneten Mischung bei 56% relativer Feuchtigkeit bei Atmosphärendruck und 25°C nach 24 h bezogen auf das Gesamtgewicht der Mischung höchstens 16 Gew. %, vorzugsweise höchstens 10 Gew.%, beträgt.
10. Mischung gemäss Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Metallkation Magnesium oder Calcium ist und dass die Säure Zitronensäure, (-)-Hydroxyzitronensäure oder Ascorbinsäure ist.
11. Mischung gemäss Ansprüchen 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung auch mindestens eine weitere Substanz aus der Gruppe enthaltend Ribose, Niacin oder Nicainamid, beta-Hydroxy-beta-methyl-butyrate, Liponsäure, Coenzym Q 10 und ein Chrom(III) Salz umfasst.
12. Salzverbindung, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz Carnitin-Magnesium-Hydroxycitrat ist und dass das Magnesium, das Carnitin und das Hydroxycitrat im Molverhältnis 1:1:1 vorliegen.
13. Salzverbindung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Carnitin L-Carnitin ist.

14. Salzverbindung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Salzverbindung herstellbar ist in einem Verfahren nach Anspruch 1.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. März 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/017735 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A23L 1/302**,
A61K 31/205, C07C 59/245, 229/22

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/09962**

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. August 2001 (29.08.2001)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
00118656.8 29. August 2000 (29.08.2000) **EP**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **LONZA AG** [CH/CH]; Münchensteinerstrasse 38,
CH-4052 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FUHRMANN, Martin**
[DE/CH]; Am Balkenweg 23, CH-4460 Gelterkinden
(CH). **PIANZOLA, Daniel** [CH/CH]; Weriweg 6,
CH-3902 Brig-GLis (CH).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **LONZA AG**; Münchensteiner-
strasse 38, CH-4052 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW,
ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 12. September 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PREPARING A MIXTURE THAT CAN BE GRANULATED AND CARNITINE-MAGNESIUM HY-
DROXYCITRATE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER GRANULIERBAREN MISCHUNG UND CARNITIN-MAG-
NESIUM-HYDROXYCITRAT

(57) Abstract: The invention relates to a method for preparing, from at least one hygroscopic substance, mixtures that can be granu-
lated and that have little hygroscopicity. The invention further relates to the corresponding mixtures, especially carnitine-magnesium
citrate and carnitine-magnesium hydroxycitrate.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung granulierbarer Mischungen geringer Hygroskopizität aus mindestens einer hy-
groskopischen Substanz sowie diesbezügliche Mischungen, insbesondere Carnitin-Magnesium-Citrat sowie Carnitin-Magnesium-
Hydroxycitrat.

WO 02/017735 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/09962

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A23L1/302 A61K31/205 C07C59/245 C07C229/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A23L A61K C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, FSTA, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 402 755 A (LONZA AG) 19 December 1990 (1990-12-19) page 2, line 24-28,33-35; claims 1-9; example 1	1-11
X	GB 1 153 640 A (SOCIÉTÉ D'ÉTUDES DE PRODUITS CHIMIQUES) 29 May 1969 (1969-05-29) page 1, line 1-25; claims 2,3	1,3-7
A	US 4 602 039 A (CAVAZZA CLAUDIO) 22 July 1986 (1986-07-22) the whole document	1-14
A	US 6 051 608 A (SCAFETTA NAZARENO ET AL) 18 April 2000 (2000-04-18) the whole document	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 2002

Date of mailing of the international search report

28/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heirbaut, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/09962

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0402755	A	19-12-1990	AT 93511 T	15-09-1993
			CA 2018137 A1	14-12-1990
			DD 295155 A5	24-10-1991
			DE 59002438 D1	30-09-1993
			DK 402755 T3	04-10-1993
			EP 0402755 A2	19-12-1990
			ES 2058680 T3	01-11-1994
			JP 3023919 B2	21-03-2000
			JP 3024010 A	01-02-1991
			US 5071874 A	10-12-1991
GB 1153640	A	29-05-1969	FR 1567339 A	16-05-1969
US 4602039	A	22-07-1986	IT 1178203 B	09-09-1987
			IT 1172394 B	18-06-1987
			AT 26699 T	15-05-1987
			CA 1252098 A1	04-04-1989
			DE 3463261 D1	27-05-1987
			DK 609984 A ,B,	29-06-1985
			EP 0150688 A1	07-08-1985
			ES 539072 A1	16-11-1985
			GR 82612 A1	02-05-1985
			IE 57942 B1	19-05-1993
			KR 9003020 B1	04-05-1990
			JP 1833400 C	29-03-1994
			JP 60158152 A	19-08-1985
US 6051608	A	18-04-2000	IT 1290600 B1	10-12-1998
			AU 733008 B2	03-05-2001
			AU 7077698 A	24-11-1998
			BR 9809368 A	04-07-2000
			CN 1253544 T	17-05-2000
			EP 0979224 A1	16-02-2000
			HU 0002198 A2	28-11-2000
			WO 9849134 A1	05-11-1998
			JP 2001524106 T	27-11-2001
			NZ 500536 A	27-04-2001
			PL 336530 A1	03-07-2000
			SK 146299 A3	12-09-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09962

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A23L1/302 A61K31/205 C07C59/245 C07C229/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A23L A61K C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, FSTA, BIOSIS, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 402 755 A (LONZA AG) 19. Dezember 1990 (1990-12-19) Seite 2, Zeile 24-28,33-35; Ansprüche 1-9; Beispiel 1	1-11
X	GB 1 153 640 A (SOCIÉTÉ D'ÉTUDES DE PRODUITS CHIMIQUES) 29. Mai 1969 (1969-05-29) Seite 1, Zeile 1-25; Ansprüche 2,3	1,3-7
A	US 4 602 039 A (CAVAZZA CLAUDIO) 22. Juli 1986 (1986-07-22) das ganze Dokument	1-14
A	US 6 051 608 A (SCAFETTA NAZARENO ET AL) 18. April 2000 (2000-04-18) das ganze Dokument	1-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Juni 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/06/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heirbaut, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09962

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0402755 A	19-12-1990	AT 93511 T	15-09-1993
		CA 2018137 A1	14-12-1990
		DD 295155 A5	24-10-1991
		DE 59002438 D1	30-09-1993
		DK 402755 T3	04-10-1993
		EP 0402755 A2	19-12-1990
		ES 2058680 T3	01-11-1994
		JP 3023919 B2	21-03-2000
		JP 3024010 A	01-02-1991
		US 5071874 A	10-12-1991
GB 1153640 A	29-05-1969	FR 1567339 A	16-05-1969
US 4602039 A	22-07-1986	IT 1178203 B	09-09-1987
		IT 1172394 B	18-06-1987
		AT 26699 T	15-05-1987
		CA 1252098 A1	04-04-1989
		DE 3463261 D1	27-05-1987
		DK 609984 A ,B,	29-06-1985
		EP 0150688 A1	07-08-1985
		ES 539072 A1	16-11-1985
		GR 82612 A1	02-05-1985
		IE 57942 B1	19-05-1993
		KR 9003020 B1	04-05-1990
		JP 1833400 C	29-03-1994
		JP 60158152 A	19-08-1985
US 6051608 A	18-04-2000	IT 1290600 B1	10-12-1998
		AU 733008 B2	03-05-2001
		AU 7077698 A	24-11-1998
		BR 9809368 A	04-07-2000
		CN 1253544 T	17-05-2000
		EP 0979224 A1	16-02-2000
		HU 0002198 A2	28-11-2000
		WO 9849134 A1	05-11-1998
		JP 2001524106 T	27-11-2001
		NZ 500536 A	27-04-2001
		PL 336530 A1	03-07-2000
		SK 146299 A3	12-09-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)